



TÍTULO DE PATENTE No. 385420

Titular(es): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Domicilio: Lascuráin de Retana No. 5, Colonia Centro, 36000, Guanajuato, Guanajuato, MÉXICO

Denominación: PROCEDIMIENTO SIN METALES DE TRANSICIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 2-ARIL-4-ARILOXIQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DEL ENLACE C_{sp}²-O UTILIZANDO SALES BISARILO DE YODO (III) NO SIMÉTRICAS.

Clasificación: CIP: C07D215/02; C07D215/14
CPC: C07D215/02; C07D215/14

Inventor(es): CÉSAR ROGELIO SOLORIO ALVARADO; MARCO ANTONIO RAMÍREZ MORALES; NAHIDE PRADIP DHANARAJ

SOLICITUD

Número:	Fecha de Presentación:	Hora:
MX/a/2017/014873	21 de Noviembre de 2017	12:57

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 21 de noviembre de 2037

Fecha de Expedición: 12 de agosto de 2021

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 5º fracción I, 9, 10 y 119 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1º, 3º y 5º fracción I y antepenúltimo párrafo del Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento. Su integridad y autenticidad, se podrá comprobar en www.gob.mx/imp. Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena Original:
EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|0000100000506482277|SERVICIO DE ADMINISTRACION
TRIBUTARIA|56||MX/2021/81187|MX/a/2017/014873|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(=)
1|13rfRgWRNDxb4mj7TEBIHrIYzjo=

Sello Digital:
J+g0JBJ2wJJDVKL3ufcGG2VqjCaomJdnMgxgX63Z7gsMQJGAbJVamwgHkwrY29tDYpKkA6GIVTspfqAgfytDvwsGO
LFDy3xlaTwb3bjV43qokOQePHgNM/EH9rQpvsXkKdEUJNvXglHlcfay+w003RdVRGvnoXvaKt2DQewgy8r2XYWyeJp
hFJiDsaKocuHt59iwo7asSru17r2wfxed5vg1AQtdUDIXjkQTKMdgLu6HhDEMkRbwYwh8Aav4p3vR3JwoEEFp3jB2N
f/eRPGwcnRMvYppKgOBdMK1aVZiPIVlz/EZFnqWoiy1i4qLWwAAkMo0xfV22+cAMNQ764Kag==



MX/2021/81187

**PROCEDIMIENTO SIN METALES DE TRANSICIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 2-ARIL-4-
ARILOXIQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DEL ENLACE C_{sp}²-O
UTILIZANDO SALES BISARILO DE YODO(III) NO SIMÉTRICAS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica sin la presencia de metales de transición, enfocada a la síntesis de heterocícllos. Específicamente la invención describe un método para la síntesis de 2-aril-4-ariloxiquinolinas, mediante la formación directa de un enlace carbonosp²-oxígeno utilizando reactivos hipervalentes bisarilo de yodo(III) y calentamiento convencional.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El núcleo de quinolina es un importante fragmento para la vida humana (IJPSR, 2016, 7, 1-13). Actividades biológicas relevantes como antimalaria (Tetrahedron Lett. 2000, 41,6231-6235; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 5683-5685. J. Org. Chem. 2010, 75, 1266-1270. Bioorg. Med. Chem. Lett. 20008, 18, 6530-6533. J. Med. Chem. 2013, 66, 69-81), antibacterial (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 986-989), antiparasitaria (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 4806-4808), antifúngica (Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6705-6715), antiinflamatoria (Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 4373-4378), analgésica (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 5759-5765), cardiovascular (Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 3321-3333), e hipoglucémica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1831- 1834) entre las mas importantes han sido descritas. Las quinolinas son abundantes en la naturaleza y generalmente son utilizadas en química medicinal (Mol. Pharm. 40, 22-27) y química organometálica (J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 5316-5319) entre las áreas mas relevantes. Específicamente las 2-aril-4-ariloxiquinolinas representan un núcleo tremendamente importante en la investigación clínica y medica (Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 1448-1474). Esencialmente las tendencias recientes sobre la investigación en antidiabéticos (ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 627-631), anticancerígenos (Med. Chem. Res. 2012, 21, 185-191) y antivirales (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 667-674), apuntan hacia una estrategia sinergista involucrando la síntesis orgánica y los cálculos de la química computacional. De tal manera que es posible encontrar de un modo mas fácil la droga apropiada para un tratamiento plausible en el corto o medio tiempo. En este sentido las 2-aril-4-ariloxiquinolinas han sido ampliamente utilizadas.

20

Algunos métodos representativos para la síntesis de 2-aril-4-ariloxiquinolinas sin el uso de metales de transición, involucran la sintesis de 2-aril-4-quinolonas seguido del cambio del grupo carbonilo por un cloro o un fluor. Después una sustitución nucleofílica aromática con un derivado de naftol en medio básico da lugar a la formación del enlace carbonosp²-oxígeno deseado. Este es un procedimiento de dos pasos (Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 417-425; J. Med. Chem. 2006, 41, 1124-1143; J. Med. Chem. 2005, 48, 2243-2247). Relevante a la estructura de los compuestos en cuestión, un método para obtener *N*-arilquinolonas fue descrito por Kumar (Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 4956-4961). Otro método para sintetizar 4-ariloxiquinolinas utilizando sales de bisariloyodonio fue descrito por Kumar (Synlett 2016, 27, 604-610). Sin embargo el método presenta desventajas sustanciales ya que describe solo un ejemplo de síntesis de 2-aril-4-ariloxiquinolinas, utiliza sales de bisariloyodonio simétricas y efectúa las reacciones asistidas por microondas.

35

En referencia a la formación del enlace carbonosp²-oxígeno en derivados de arilo, está ampliamente documentado el uso de acoplamientos cruzados catalizados por cobre (Tetrahedron Lett.

40

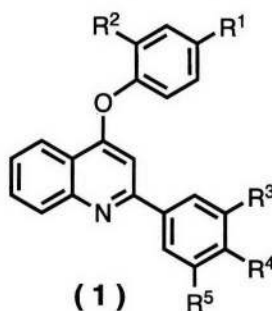
2006, 47, 5045-5048) o paladio (Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 4321-4326). Estos procedimientos comunmente requieren ligandos costosos y a menudo dan bajos rendimientos de reacción o no son tolerantes en prescencia de grupos heterociclos. Adicionalmente pueden contaminar los compuestos finales.

5 Con respecto a la formación del enlace carbonos_{sp}²-oxígeno utilizando sales bisarilo de yodo(III) encontramos el trabajo de Olofsson (Org. Lett. 2011, 13, 1552-1555; Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 11226-11230), que ha sido desarrollado principalmente para fenoles. Sin embargo no ha sido extendido al núcleo de quinolina. Finalmente podemos mencionar el procedimiento de Karade (Tetrahedron Lett. 2014, 55, 5718-5721), quien lleva a cabo la formación del enlace carbonos_{sp}²-oxígeno utilizando sales bisarilo de yodo(III) pero exclusivamente en pirimidin-(2*H*)-onas.

10 Los métodos anteriormente descritos presentan en general desventajas importantes. De manera puntual, aquellos que implican el uso de sales bisarilo de yodo(III) tienen limitantes tales como restringir a un solo ejemplo la síntesis de 2-aril-4-ariloxiquinolinas, utilizar reacciones asistidas por microondas lo que limita a varios laboratorios dado el costo excesivo de este reactor de microondas. Otra desventaja en los métodos anteriores, está señalada por el uso de sales simétricas bisarilo de yodo(III). Esto implica la prefuncionalización de los materiales de partida a fin de preparar este tipo de sales simétricas. Lo anterior representa una mayor cantidad de pasos en su síntesis. Adicionalmente los métodos presentes en el estado del arte, no han sido extendidos con amplitud al farmacóforo 2-aril-4-ariloxiquinolina, por lo que no describen o en su defecto, muestran de manera restringida la introducción de grupos funcionales tales como el fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo en el núcleo mencionado. Es decir tienen una seria restricción en la tolerancia de grupos funcionales.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

25 A la luz del estado de la técnica antes descrito, esta invención proporciona un procedimiento eficiente, con una gran tolerancia de grupos funcionales y utilizando calentamiento convencional así como el uso de reactivos bisarilo de yodo(III) no simétricos para la preparación de compuestos de fórmula (1).

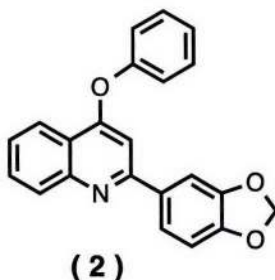


Donde:

30 R¹= H, NO₂, CF₃
 R²= H, Br.
 R³= H, F, Cl, CF₃, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.
 R⁴= H, F, Cl, Me, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.
 R⁵= H, F.

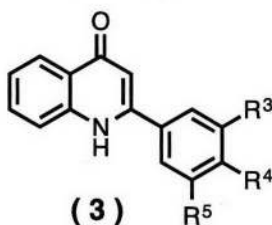
35 Quedando definido C_{sp}² ó bien carbonos_{sp}² como un carbono con hibridación sp², H como hidrógeno, F como fluor, Cl como cloro, Br como bromo, NO₂ como grupo nitro, CF₃ como grupo trifluorometilo, OMe

como grupo metoxilo y -O-CH₂-O- como los oxígenos y el carbono de un anillo que forma un heterociclo benzo[d]1,3-dioxol funcionalizado en la posición cinco, con una 2-(4-fenoxiquinolona). El anillo benzo[d]1,3-dioxol funcionalizado en la posición cinco con una 2-(4-fenoxiquinolona) tiene la fórmula (2).



- 5 Debe entenderse que los grupos funcionales antes definidos pueden estar presentes uno u otro para las posiciones R³, R⁴ y R⁵. Así también en otros ejemplos de esta invención, las posiciones R³ y R⁴ ó R³ y R⁵ presentan el mismo grupo funcional en los ejemplos específicos que se mencionan (4, 8-10, 15, 17, 19-20).

- 10 El procedimiento aquí descrito nos permite formar un nuevo enlace entre el carbono_{sp}² de un grupo arilo presente en sales no simétricas bisarilo de yodo(III) y el oxígeno de la posición cuatro presente en las 2-aril-1,4-quinolonas de fórmula (3). Estas 2-aril-1,4-quinolonas son los materiales de partida y fueron sintetizados de acuerdo al método de Buchwald (J. Org. Chem. 2007, 72, 7968-7973).



Donde:

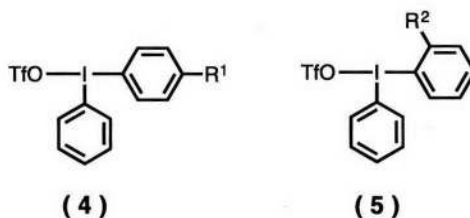
- 15 R³= H, F, Cl, CF₃, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.
 R⁴= H, F, Cl, Me, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.
 R⁵= H, F.

Con anterioridad se definió el significado de los grupos funcionales R³, R⁴ y R⁵.

- 20 Así también en otros ejemplos de esta invención, las posiciones R³ y R⁴ presentan el mismo grupo funcional en los ejemplos específicos que se mencionan para estos materiales de partida.

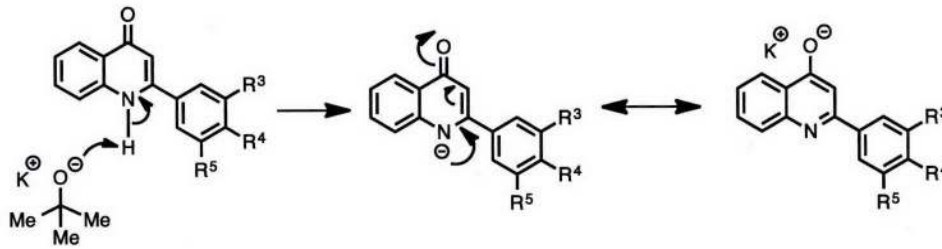
Un aspecto de suma importancia para obtener excelentes resultados en la presente invención, es el uso de acetonitrilo como disolvente de reacción.

- 25 Por otro lado el método aquí descrito utiliza reactivos bisarilo hipervalentes de yodo(III) no simétricos como fuente de grupos arilo. Estos reactivos bisarilo hipervalentes de yodo(III) se caracterizan por las fórmulas (4) y (5).



Donde R¹ es un hidrógeno o un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y R² es un bromo.

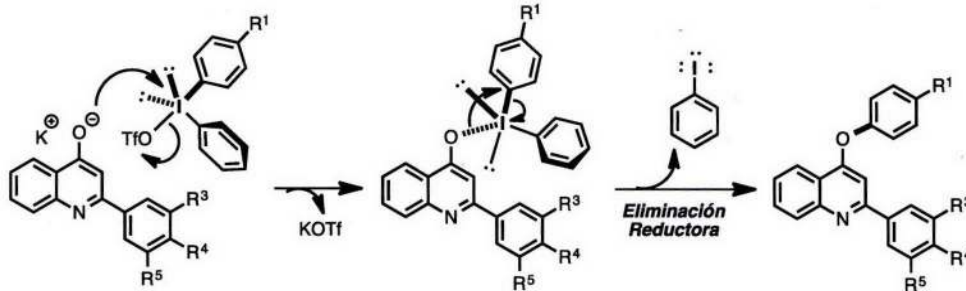
El método aquí descrito tiene dos etapas de reacción. En la primera etapa el *tert*-butoxido de potasio lleva a cabo una desprotonación del hidrógeno presente en el nitrógeno de la 2-aril-1,4-quinolona, generando así un anión bidentado nitrógeno-carbono (ver esquema 1).



5 Esquema 1

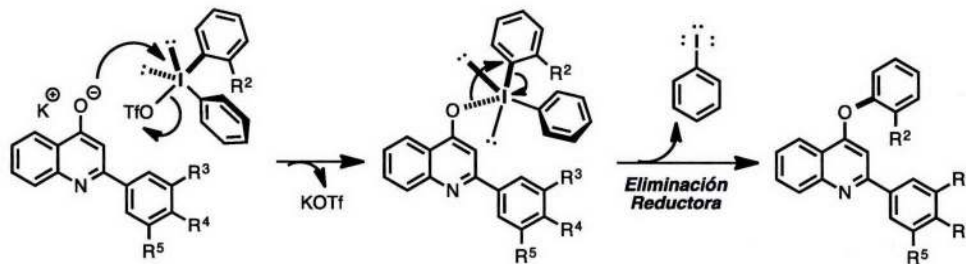
En la segunda etapa se lleva a cabo la formación del enlace carbono_{sp}²-oxígeno. Esta etapa tiene lugar con el ataque regioselectivo del anión centrado en el oxígeno hacia el átomo de yodo(III) en la sal bisarilo no simétrica, desplazando así el triflato, que es expulsado de esta sal como un buen grupo saliente. Después, la migración regioquímica del enlace oxígeno-yodo(III) para formar un enlace nuevo carbono_{sp}²-oxígeno en el arilo más pobre en electrones concomitante reducción de yodo(III) a yodo(I) en forma de yodobenceno; da lugar a la arilación directa en el oxígeno de la quinolona. De esta manera se forma la 2-aril-4-ariloxiquinolona.

En función del ejemplo descrito en esta patente el mecanismo operante que explica la formación de la correspondiente 2-aril-4-ariloxiquinolona se ilustra en el esquema dos o tres.



15

Esquema 2



Esquema 3

Las ventajas que ofrece el procedimiento de esta invención en comparación con los descritos en el estado del arte son: 1) el uso de calentamiento convencional, es decir utilizando una parrilla de calentamiento donde el calor se transfiere desde el plato de calentamiento de la parrilla y este a su vez, a través de aceite mineral o arena hasta el matraz de reacción, 2) temperatura de reacción suave que es de 60 °C, 3) completo regiocontrol, arilando exclusivamente el oxígeno de la quinolona, formando así el enlace carbono_{sp}²-oxígeno deseado, 4) tiempos cortos de reacción, que oscilan entre 20 minutos a 30 minutos, 5) tolerancia a una gama amplia de grupos funcionales presentes en la posición dos de la

25

quinolona, 6) buenos rendimientos de reacción, que van desde 65% hasta 92%, 7) el uso de sales bisarilo de yodo(III) no simétricas y 8) la oportunidad de incluir grupos funcionales en los materiales de partida que son difíciles de introducir tales como el trifluorometilo, fluor, cloro o bromo en el núcleo de la quinolina final sintetizada.

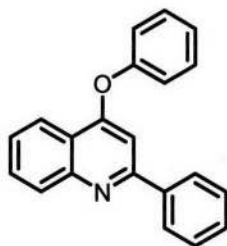
- 5 Los ejemplos siguientes explican con más detalle el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Sin embargo no deben interpretarse como limitantes o limitar el procedimiento acorde a la invención.

Ejemplos de síntesis:

- 10 Las siguientes abreviaciones y símbolos serán utilizadas en el apartado de pruebas de pureza e identidad molecular. Estas son definidas a continuación: p.f. significa punto de fusión, IR (cm⁻¹) significa espectroscopía infrarroja en unidades de centímetros exponente menos uno, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno adquirida en cloroformo deuterado con una sonda magnética de 500 megahertz, ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono trece adquirida en cloroformo deuterado con una sonda magnética de 126 megahertz, δ significa desplazamiento químico en unidades de partes por millón, HRMS (ESI) significa espectroscopía de masas de alta resolución obtenida por ionización de electrospray.

Ejemplo de síntesis 1:

- 20 2-fenil-4-fenoxiquinolona



- Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 80 mg de (2-fenilquinolin-4(1H)-ona), se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 49 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 248 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto obtenido se caracterizó completamente obteniendo un 92% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

- 35 p.f. = 54-56 °C

IR (cm⁻¹) = 1593, 1579, 1486, 1419, 1356, 1213, 926, 748, 766, 700, 545, 469.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H).

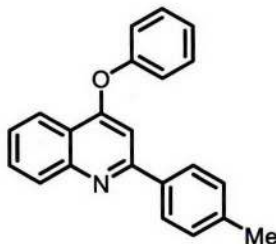
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 162.5, 158.7, 154.8, 149.9, 139.9, 130.5, 130.4, 129.5, 129.4, 128.8, 127.6,

5 126.0, 125.6, 121.8, 121.0, 120.7, 102.7

HRMS (ESI)= teórico: 298.1232; encontrado: 298.1226.

Ejemplo de síntesis 2:

4-fenoxi-2-(*p*-tolil)quinolina



10

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(*p*-tolil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 46 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo

15 la temperatura, se agregaron 233 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 24 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto obtenido se caracterizó

20 completamente obteniendo un 77% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 86-88 °C

25 IR (cm^{-1}) = 1598, 1576, 1501, 1488, 1424, 1353, 1214, 922, 789, 817, 761, 693, 543, 479

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.02 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

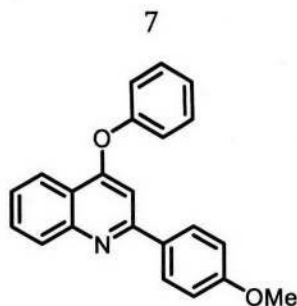
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 162.4, 158.6, 154.8, 149.9, 139.5, 137.06, 130.4, 130.4, 129.5, 129.4,

30 127.5, 125.8, 125.5, 121.8, 121.0, 120.7, 102.6, 21.4

HRMS (ESI)= teórico: 312.1388; encontrado: 312.1386.

Ejemplo de síntesis 3:

4-fenoxi-2-(4-metoxifenil)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 44 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 219 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos de reacción, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 80% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 118-120°C

IR (cm⁻¹) = 1582, 1600, 1501, 1487, 1426, 1360, 1253, 1257, 1173, 1036, 926, 829, 764, 699. 544, 534.

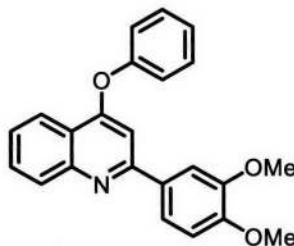
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = 162.4, 161.0, 158.2, 154.8, 149.8, 132.3, 130.4, 130.4, 129.2, 128.9, 125.7, 125.5, 121.8, 121.0, 120.5, 114.2, 102.2, 55.5.

HRMS (ESI)= teórico: 328.1338; encontrado: 328.1318.

Ejemplo de síntesis 4:

4-fenoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 38 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 195 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos, esta había

concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 85% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

5

p.f. = 66-68 °C.

10

IR (cm⁻¹) = 1597, 1548, 1519, 1503, 1489, 1457, 1424, 1312, 1241, 1218, 1168, 1133, 1080, 1020, 889, 874, 813, 764, 746, 684, 492.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

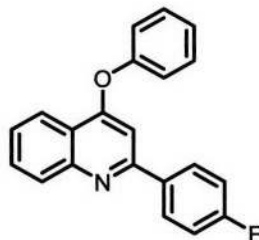
15

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = 162.3, 158.1, 154.9, 150.5, 149.8, 149.4, 132.7, 130.4, 130.4, 129.2, 125.7, 125.5, 121.8, 120.9, 120.6, 120.2, 111.0, 110.7, 102.4, 56.18; 56.10.

HRMS (ESI)= teórico: 358.1443; encontrado: 358.1456.

Ejemplo de síntesis 5:

4-fenoxi-2-(4-fluorofenil)quinolina



20

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(4-fluorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 45 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos.

25

Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 229 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 30 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 78% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

30

p.f. = 68-70 °C.

35

IR (cm⁻¹) = 1596, 1587, 1558, 1501, 1488, 1426, 1406, 1378, 1351, 1213, 1154, 1086, 1056, 923, 833, 827, 760, 747, 693, 545, 523, 496

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H).

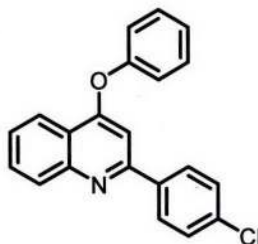
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 163.92 (2C, d, J = 249.3 Hz), 162.6, 157.5, 154.7, 149.8, 136.0, 130.6,

5 130.5, 129.50 (d, J = 8.4 Hz), 129.4, 126.10, 125.7, 121.8, 121.0, 120.6, 115.77 (2C, d, J = 21.5 Hz), 102.2.

HRMS (ESI)= teórico: 316.1138; encontrado: 316.1130.

Ejemplo de síntesis 6:

2-(4-clorofenil)-4-fenoxiquinolona



10

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(4-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos.

15 Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 214 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 26 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se

20 caracterizó completamente obteniendo un 86% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 64-66 °C

25 IR (cm^{-1}) = 1619, 1598, 1577, 1554, 1510, 1425, 1346, 1353, 1088, 1007, 921, 833, 765, 750, 716, 691.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 162.7, 157.3, 154.7, 149.8, 138.2, 135.7, 130.7, 130.5, 129.4, 129.0, 128.9,

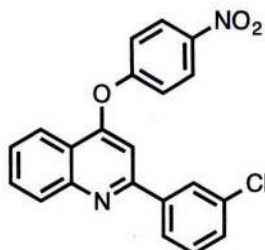
30 126.2, 125.7, 121.9, 121.0, 120.7, 102.2.

HRMS (ESI)= teórico: 332.0842; encontrado: 332.0815.

Ejemplo de síntesis 7:

2-(3-clorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina

10



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 214 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 25 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 89% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

15 p.f. = 64-66 °C

IR (cm⁻¹) = 1586, 1553, 1490, 1433, 1411, 1346, 1217, 1168, 1089, 838, 786, 755, 695.

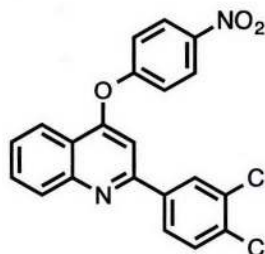
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H).

20 ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = δ 162.7, 157.0, 154.6, 149.8, 141.6, 134.9, 130.7, 130.5, 130.0, 129.5, 129.4, 127.7, 126.3, 125.7, 125.6, 121.8, 121.0, 120.8, 102.3

HRMS (ESI)= teórico: 332.0842; encontrado: 332.0815.

Ejemplo de síntesis 8:

25 2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,4-diclorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 37 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 190 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se

observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 25 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 85% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 146-148 °C.

10 IR (cm⁻¹) = 1587, 1488, 1424, 1332, 1207, 1068, 934, 813, 772, 692, 501.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.36 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.61- 7.58 (m, 1H), 7.53 -7.49 (m, 3H), 7.37 -7.33 (m, 1H), 7.24 (dt, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H).

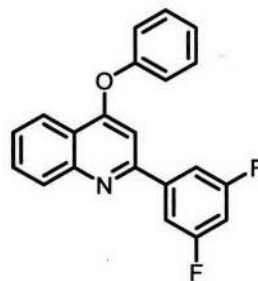
¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = 162.8, 155.8, 154.5, 149.7, 139.6, 133.6, 133.1, 130.8, 130.6, 130.5, 129.4,

15 129.4, 126.6, 126.5, 125.83, 121.9, 120.9, 120.8, 101.9.

HRMS (ESI)= teórico: 366.0452; encontrado: 366.0478.

Ejemplo de síntesis 9:

4-fenoxi-2-(3,5-difluorofenil)quinolina



20

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,5-difluorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos.

25 Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 213 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 30 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 88% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 100-102 °C

35 IR (cm⁻¹) = 1627, 1600, 1585, 1561, 1510, 1491, 1441, 1423, 1359, 1292, 1235, 1207, 1113, 1170, 986, 894, 840, 777, 760, 694, 652, 557, 492.

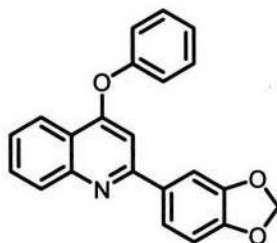
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 4H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 163.46 (d, $J = 248.1$ Hz), 163.36 (d, $J = 248.0$ Hz), 162.9, 155.8, 154.5, 149.7, 143.23 (t, $J = 9.0$ Hz), 130.8, 130.6, 129.6, 126.6, 125.9, 121.9, 121.0, 110.5 (d, $J = 6.3$ Hz), 110.3 (d, $J = 6.5$ Hz), 104.6 (t, $J = 25.6$ Hz), 101.9.

HRMS (ESI)= teórico: 334.1043; encontrado: 334.1027.

Ejemplo de síntesis 10:

10 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-4-fenoxiquinolona



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 41 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 206 mg de nitrato de difenilidonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 90% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

25 p.f. = 140-142 °C

IR (cm^{-1}) = 1618, 1600, 1586, 1490, 1445, 1346, 1413, 1245, 1206, 1038, 934, 842, 763, 752, 695, 527.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H);

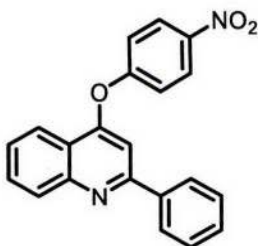
30 ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 162.4, 158.0, 154.7, 149.8, 148.9, 148.3, 134.3, 130.5, 130.4, 129.3, 125.8, 125.6, 121.8, 121.0, 120.6, 108.5, 108.0, 102.2, 101.4.

HRMS (ESI)= teórico: 342.1130; encontrado: 342.1146.

Ejemplo de síntesis 11:

35 2-fenil-4-(4-nitrofenoxi)quinolina

13



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 48 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 343 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 22 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 88% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 128-130°C

IR (cm⁻¹) = 1601, 1590, 1580, 1523, 1484, 1413, 1344, 1226, 1156; 1084; 1020; 916; 858; 769, 695, 670.

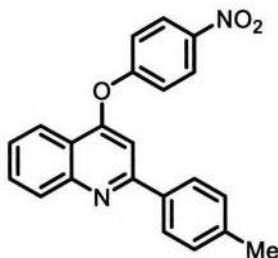
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = 160.9, 160.1, 158.5, 150.2, 144.3, 139.1, 130.8, 129.8, 129.8, 128.9, 127.5, 126.6, 126.3, 121.4, 120.7, 119.6, 105.5.

HRMS (ESI)= teórico: 343.1083; calculado: 343.1112.

Ejemplo de síntesis 12:

4-(4-nitrofenoxi)-2-(*p*-tolil)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(*p*-tolil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 46 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 323 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos, esta había concluido. La

reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 77% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular

5 obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 142-144 °C

IR (cm⁻¹) = 1589, 1517, 1486, 1341, 1227, 920, 857, 825, 768.

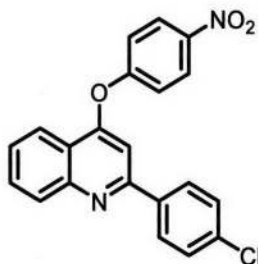
10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 2.41 (s, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = 161.1, 160.0, 158.6, 150.3, 144.3, 140.1, 136.3, 131.0, 130.9, 129.7, 127.4, 126.5, 126.4, 121.4, 120.7, 119.5, 105.6, 21.4

15 HRMS (ESI)= teórico: 357.1239; encontrado: 357.1227.

Ejemplo de síntesis 13:

2-(4-clorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina



20 Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(4-clorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 297 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se

25 observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 26 minutos, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 75% de rendimiento. Las pruebas de pureza e

30 identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 142-144 °C.

IR (cm⁻¹) = 1588, 1574, 1515, 1488, 1416, 1345, 1248, 1111, 1089, 1012, 921, 849, 827, 759, 748, 722,

35 689, 666, 541, 479

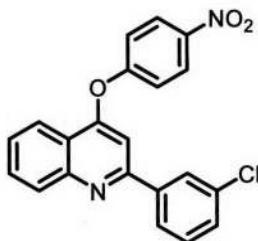
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = 160.9, 160.4, 157.3, 150.2, 144.5, 137.5, 136.2, 131.1, 129.8, 129.2, 128.8, 127.0, 126.4, 121.5, 120.8, 119.7, 105.2.

HRMS (ESI)= teórico: 377.0693; encontrado: 377.0615.

Ejemplo de síntesis 14:

2-(3-clorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina



10

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3-clorofenil)quinolin-4(1H)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 297 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 26 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 73% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

15

20

p.f. = 154-156 °C

25

IR (cm^{-1}) = 1589, 1555, 1516, 1483, 1435, 1407, 1344, 1240, 1222, 851, 876, 761, 676.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H).

30

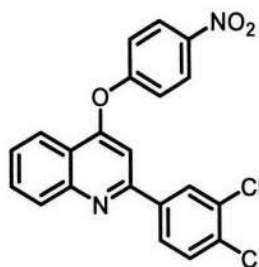
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 160.9, 160.4, 157.0, 150.2, 144.5, 140.9, 135.2, 131.1, 130.2, 129.9, 129.8, 127.7, 127.1, 126.4, 125.6, 121.5, 120.9, 119.7, 105.3.

HRMS (ESI)= teórico: 377.0693; calculado: 377.0684.

Ejemplo de síntesis 15:

2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina

16



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,4-diclorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 37 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 262 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 25 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 77% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 152-154 °C

IR (cm⁻¹) = 1589, 1515, 1488, 1424, 1344, 1325, 1229, 1210, 1158, 1027, 935, 876, 861, 844, 764, 740.

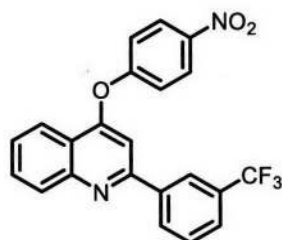
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 17.1, 8.5 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = δ 160.8, 160.6, 155.9, 150.2, 144.6, 138.9, 134.2, 133.4, 131.3, 130.9, 129.9, 129.4, 127.2, 126.5, 126.5, 121.5, 120.9, 119.7, 104.9.

HRMS (ESI)= teórico: 411.0303; encontrado: 411.0283.

Ejemplo de síntesis 16:

4-(4-nitrofenoxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)quinolina



25

Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 37 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 262 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 18 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna

30

por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 83% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 116-118 °C.

IR (cm⁻¹) = 1600, 1608, 1584, 1515, 1419, 1489, 1414, 1342, 1245, 1231, 1163, 1123, 1110, 885, 852, 767, 750, 695

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.36 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.29 (s, 1H).

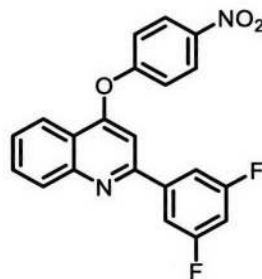
¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = δ 160.9, 160.8, 160.5, 156.9, 150.3, 144.5, 139.9, 131.6, 131.4, 131.3, 131.1, 130.7, 130.0, 129.5, 127.2, 126.5, 126.4, 125.2, 124.5 (dd, *J* = 7.1, 3.3 Hz), 123.1, 121.5, 121.0, 119.6,

105.4

HRMS (ESI)= teórico: 411.0957; encontrado: 410.0988.

Ejemplo de síntesis 17:

2-(3,5-difluorofenil)-4-(4-nitrofenoxi)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,5-difluorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 295 mg de triflato de fenil-4-nitrofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 25 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 81% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

p.f. = 164-166 °C

IR (cm⁻¹) = 1589, 1517, 1486, 1425, 1341, 1227, 920, 857, 825, 768.

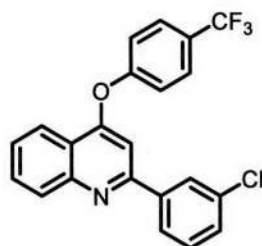
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.65 -7.54 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (tt, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 163.5 (d, J = 248.5 Hz), 162.47 (d, J = 248.6 Hz), 160.6, 155.83 (t, J = 3.0 Hz), 150.0, 144.6, 142.45 (t, J = 8.4 Hz), 131.3, 129.9, 127.4, 126.5, 121.5, 121.1, 119.8, 110.55 (d, J = 6.6 Hz), 110.39 (d, J = 6.5 Hz). 105.09 (t, J = 25.4 Hz). 104.9.

HRMS (ESI)= teórico: 379.0894; encontrado: 379.0927.

Ejemplo de síntesis 18:

10 2-(3-clorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4(1H)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 311 mg de triflato de fenil-4-trifluorofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 15 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por

20 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 68% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

25 p.f. = 98-100 °C.

IR (cm^{-1}) = 1613, 1593, 1557, 1503, 1482, 1434, 1412, 1321, 1220, 1160, 1065, 1065, 861, 842, 766, 719, 590.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) = δ 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 14.5, 6.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H).

30

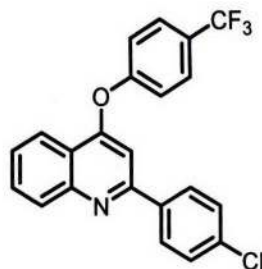
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) = δ 161.4, 157.9, 157.0, 149.9, 141.1, 135.0, 131.1, 130.1, 129.7, 129.7, 127.9 (q, J = 3.7 Hz), 127.7, 127.7, 127.44, 126.81, 125.6, 125.1, 122.9, 121.7, 120.9, 120.5, 103.8.

HRMS (ESI)= teórico: 400.0716; encontrado: 400.0748.

35 Ejemplo de síntesis 19:

2-(4-clorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)quinolina

19



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3-clorofenil)quinolin-4(1H)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos. Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 311 mg de triflato de fenil-4-trifluorofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 15 minutos de reacción, esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 70% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

15 p.f. = 104-106 °C.

IR (cm⁻¹) = 1595, 1576, 1504, 1490, 1422, 1354, 1320, 1223, 1167, 1131, 1093, 1063, 1014, 920, 863, 830, 768, 605, 545.

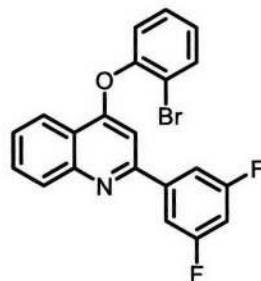
1H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H).

13C RMN (126 MHz, CDCl₃) = δ 161.4, 157.9, 157.3, 150.0, 137.8, 136.0, 131.0, 129.6, 129.1, 128.9, 127.93 (q, *J* = 3.5 Hz), 127.7, 127.4, 126.6, 125.1, 123.0, 121.7, 120.8, 120.5, 103.6.

HRMS (ESI)= teórico: 400.0716; calculado: 400.0748

25 Ejemplo de síntesis 20:

2-(3,5-difluorofenil)-4-(2-bromofenoxi)quinolina



Un matraz fondo redondo de 50 mL, se adaptó con un agitador magnético y se secó perfectamente con calentamiento y a vacío. Bajo atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron 80 mg de 2-(3,5-difluorofenil)quinolin-4(1H)-ona se disolvieron en 3 mL de acetonitrilo anhidro y se mezcló con 42 mg de *tert*-butoxido de potasio. La mezcla se puso en un baño precalentado a 60 °C y se agitó por 10 minutos.

Enseguida y manteniendo la temperatura, se agregaron 316 mg de triflato de fenil-2-bromofenilyodonio. Se observó al seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada que después de 20 minutos esta había concluido. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando gradientes de acetato de etilo y hexano, iniciando con un gradiente constituido por 5% de acetato de etilo y 95% de hexano hasta llegar a un gradiente constituido por 25% acetato de etilo y 75% de hexano. El producto se caracterizó completamente obteniendo un 65% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

5 p.f. = 158-160 °C

IR (cm⁻¹) = 1606, 1588, 1555, 1515, 1491, 1414, 1342, 1208, 1230, 1159, 1071, 875, 803, 766, 694.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) = δ 8.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 -7.49 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H).

15 ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) = δ 163.4 (d, *J* = 248.2 Hz), 163.35 (d, *J* = 248.2 Hz), 161.8, 155.81 (t, *J* = 3.0 Hz), 151.1, 149.6, 134.6, 131.0, 130.6, 129.5, 127.8, 126.8, 126.0, 123.2, 121.9, 121.4, 121.0, 120.8, 120.5, 116.3, 110.65 (d, *J* = 6.4 Hz), 110.49 (d, *J* = 6.3 Hz), 104.75 (t, *J* = 25.4 Hz), 101.3.

HRMS (ESI)= teórico: 412.0149; encontrado: 412.0156.

20

25

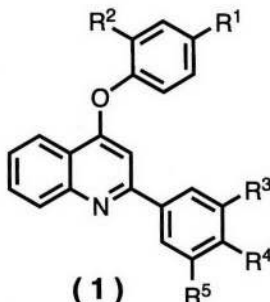
30

35

40

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (1)



5

Donde:

R¹= H, NO₂, CF₃.

R²= H, Br.

R³= H, F, Cl, CF₃, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.

10

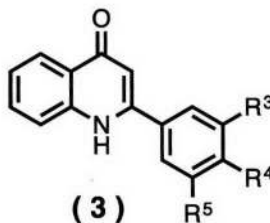
R⁴= H, F, Cl, Me, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.

R⁵= H, F.

Dicho proceso comprende dos etapas:

15

a) En la primera etapa se lleva a cabo la desprotonación del hidrógeno presente en el nitrógeno de la 2-aril-1,4-quinolona de fórmula (3) con *tert*-butoxido de potasio en acetonitrilo a una temperatura de 60 °C utilizando exclusivamente calentamiento convencional para generar el anión de la 2-aril-1,4-quinolona.



20

Donde:

R³= H, F, Cl, CF₃, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.

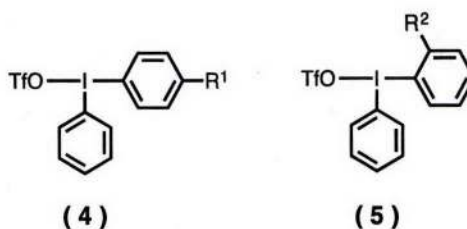
R⁴= H, F, Cl, Me, OMe, R³ y R⁴ forman juntos -O-CH₂-O-.

R⁵= H, F.

25

b) En la segunda etapa el anión de la 2-aril-1,4-quinolona manteniendo la temperatura de la etapa anterior se le agregan los reactivos de bisarilo hipervalentes de yodo(III) no simétricos de fórmulas (4) y (5) y nitrato de difeniliodonio y se lleva a cabo la formación regioselectiva del enlace carbono sp²-oxígeno formándose la 2-aril-4-ariloxiquinolona de fórmula (1) por transferencia quimioselectiva del arilo más pobre en electrones desde la sal o reactivo bisarilo hipervalente de yodo(III) no simétrico.

30



Donde R¹ es un hidrógeno o un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y R² es un bromo.

- 5 2.- El proceso como se reclama en la reivindicación 1 que comprende tiempos de reacción que oscilan de 20-30 minutos.
- 3.- El proceso como se reclama en la reivindicación 1 que comprende rendimientos de reacción que oscilan entre 65% hasta 92%.
- 10 4.- El proceso como se reclama en la reivindicación 1 en donde la reacción se lleva a cabo utilizando calentamiento convencional, es decir utilizando una parrilla de calentamiento donde el calor se transfiere desde el plato de calentamiento de la parrilla y este a su vez, a través de aceite mineral o arena, hasta el matraz de reacción.
- 15 5.- El proceso como se reclama en la reivindicación 1 porque la reacción tiene lugar con completo regiocontrol arilando exclusivamente el oxígeno de la 2-aril-1,4-quinolona que es el material de partida. Mediante el uso de reactivos de bisarilo hipervalentes de yodo (III) no simétricos los cuales transfieren quimiselectivamente el arilo más pobre en electrones.

20

25

30

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para la síntesis regioselectiva de 2-aril-4-ariloxiquinolinas utilizando como materiales de partida sales bisarilo de yodo(III) no simétricas y 2-aril-1,4-quinolonas sin la presencia de metales de transición. El método ofrece grandes ventajas sobre los pocos antes descritos, tales como 1) el uso de calentamiento convencional, 2) temperatura de reacción suave que es de 60 °C, 3) completo regiocontrol, arilando exclusivamente el oxígeno de la quinolona, formando así el enlace carbono_{sp}²-oxígeno deseado, 4) tiempos cortos de reacción, 5) tolerancia a una gama amplia de grupos funcionales presentes en la posición dos de la quinolona, 6) buenos rendimientos de reacción, 7) el uso de sales bisarilo de yodo(III) no simétricas y 8) la oportunidad de incluir grupos funcionales en los materiales de partida que son difíciles de introducir tales como el trifluorometilo, fluor, cloro o bromo en el núcleo de la quinolina final sintetizada.